Aus der Hautklinik des Allg. Städt. Krankenhauses
der Stadt der Reichsparteitage, Nürnberg.
Vorstand: Obermedizinalrat, Professor Dr. F. Dietel.

Uliron als Tripperheilmittel

betrachtet nach der Literatur und den Erfahrungen der Nürnberger Hautklinik.

Inaugural Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Max Kraus

aus Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Januar 1939

1939

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

1939 № 72

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Greving.

Referent: Univ.-Prof. Dr. Friedrich Dietel.

Die Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten machte in den beiden letzten Jahrzehnten in Deutschland gute Fortschritte. Während der weiche Schanker und das Lymphogranuloma inguinale wegen ihrer relativen Seltenheit nur eine untergeordnete Rolle spielen, beanspruchen die Syphilis und der Tripper erhöhte Aufmerksamkeit. Zu einer weitgehenden planmäßigen Erfassung dieser beiden Krankheiten lieferten gesetzgeberische Maßnahmen die Voraussetzung. Die fachliche Kunst und das fleißige Mühen der Aerzte ermöglichten in diesem Rahmen eine wesentliche Zurückdämmung sowohl der Gesamtzahl als auch der Schwere der Krankheitsbilder dieser beiden Seuchen. Bei Vergleich des Rückganges fällt das Nachhinken der Gonorrhoe gegenüber der Syphilis im Verhältnis 1 : 3 besonders auf. Dabei bedeutet der Tripper mit seinen häufigen Komplikationen eine ernsthafte Gefahr für die Fortpflanzungsfähigkeit, vor allem bei der Frau. Dieser Tatsache wird aber gerade heute die richtige Bedeutung im Sinne der Gesundheitsführung beigemessen. Der Hauptgrund für die vorerwähnte, nicht gleichmäßige Abnahme dürfte wohl darin liegen, daß bei der Bekämpfung des Trippers das fehlte, was für die Syphilis im Salvarsan gegeben ist, ein spezifisch wirkendes Mittel. Die bisher übliche Therapie erwies sich häufig als unzulänglich. In dem Bestreben, das Spezifikum zu finden, wurde in den letzten Jahrzehnten vielerlei versucht. Es sei hier nur an die innerliche Verabreichung von balsamischen Mitteln, von Akridinpräparaten, erinnert, ferner an die passive Immunisierung und die aktive Immuntherapie durch Vaccine, die eine weite Verbreitung und Anwendung fanden. Bedeuten einige Mittel auch eine wesentliche Verbesserung der Trippertherapie, so bleiben doch auch sie oft unzureichend. Daher galt es ein Mittel zu finden, das auf dem Wege über die Blutbahn an Gonokokkenherde herangebracht, dort chemotherapeutisch die Tripperkeime angreift, ohne die Abwehrkräfte des Körpers oder das befallene Organ zu schwächen. Diese Infektionsherde sitzen beim Tripper infolge des komplizierten anatomischen Aufbaues des Urogenitalapparates und seiner Anhangsgebilde oft sehr versteckt.

Die Auffindung eines gegen Streptokokken spezifisch wirksamen Mittels, des Prontosils, wies Schreus 1935 einen neuen, wenn auch noch unbefriedigend wirksamen Weg. Domagk betrieb sodann in zäher Forschung die Weiterentwicklung der Sulfonamide und fand die Diseptalpräparate DB 32, DB 87 und DB 90. Diese Mittel zeigten eine besondere Wirksamkeit gegen Staphylokokkenentzündungen, aber auch gegen andere bakterielle Entzündungsformen, darunter gegen Gonorrhoe.

Grütz war es, der im Juli 1937 unter dem Titel „Neue Grundlegung für die Gonorrhoebehandlung" als erster seine Beobachtungen über eine ausgeprägte Wirksamkeit auf Gonokokkenerkrankungen veröffentlichte. Das Bekanntwerden dieses Berichtes erregte, wie für wenige andere Mittel zuvor, das größte Interesse und die volle Aufmerksamkeit bei den berufenen Fachkreisen, in der Folge auch bei allen Aerzten und stärkstes Aufsehen selbst bei den Laien. Trotz der abwartenden, nicht übertrieben optimistischen Haltung vieler Dermatologen weckte dieses Mittel große Hoffnungen. Viele Kliniken prüften es daher nach und unternahmen eigene Versuchsreihen. Auf diese Resultate war man auch angewiesen, da die antigonorrhoische Wirksamkeit eines Präparates im Tierversuch schwer untersucht werden kann. Bei der Tripperinfektion der Tiere haften die Gonokokken im Gegensatz zur menschlichen Gonorrhoe fast nie, sie verhalten sich dort vielmehr wie saprophytäre Keime. Erfahrungen haben im Verlauf dieser klinischen Beobachtungen das Diseptalpräparat DB 90 als das geeignetste Mittel in der Gonorrhoebehandlung ermittelt, das von den I. G. Farben unter dem Namen Uliron herausgebracht wurde. Das wirksame Prinzip des Präparates in Tablettenform stellt das 4-(4'-Aminobenzolsulfonamido)-benzolsulfondimethylamid dar. Das farblose, leicht bitter schmeckende Produkt ist in schwach alkalischer Flüssigkeit gut zu lösen. Der Schmelzpunkt liegt bei 194°.

Die klinischen Versuche mit diesem neuen Antigonorrhoikum laufen nun weit über 1 Jahr. In der Literatur finden sie in mehr als 200 Arbeiten ihren Niederschlag. An vielen 1000 Fällen wurde das Präparat versucht. Das Wesentliche der Ergebnisse anderer Kliniken soll im Auszug neben den eigenen Erfahrungen an der Hautklinik Nürnberg hier dargelegt werden.

Um die tatsächliche Wirksamkeit des Mittels absolut klarzustellen, wurde bei Versuchsbeginn meist ohne irgendeine Lokalbehandlung nach der von Grütz angegebenen Weise vorgegangen. Grütz berichtet bei $^2/_3$ aller Fälle Heilerfolge mit einer fortlaufenden Gabe von 2,0 g Diseptal täglich. Er gab das Medikament, bis die Gonokokken im Sekret verschwanden, in Gesamtmengen von 1,5—9,5 g. Sowohl bei einfachen wie bei komplizierten

Trippererkrankungen sah er günstige Erfolge. Nach meist wenigen Tagen kam es zu einer Klärung des Urins, auch der zweiten Urinportion, und einem weitgehenden Verschwinden der Leukocyten in den Ausstrichen und sogar im Prostatasekret. Bei $^1/_3$ aller Fälle beobachtete Grütz Nebenerscheinungen meist in Form von Exanthemen.

Felke, der über 80% Heilerfolge erzielte, wendet sich gegen die fortlaufende Behandlung mit Sulfonamiden und deren sofortige Anwendung bei frischen Fällen. Er empfiehlt Stoßbehandlung (= Gabe höherer Dosen nur wenige Tage hindurch) nach Erreichung der „Heilungsbereitschaft", die bei frischen Fällen erst 2 Wochen nach der Infektion oder bei Komplikationen etwas früher gebildet sei. Auch Felke stellt Nebenerscheinungen fest. Er rät bei nicht sofortigem Erfolg nach Verabreichung des ersten Stoßes zu weiteren Ulirongaben und zu einer zwischenzeitigen Spülbehandlung nach Janet mit schwacher übermangansaurer Kaliumlösung während der 3 Tage, die bis zum Einsetzen des nächsten Stoßes abgewartet werden. Auch bei frischen Tripperfällen will er Janetspülungen zur Verabreichung empfehlen. Bei gonorrhoischer Adnexitis sieht er die Chemotherapie mit Diseptalen für aussichtslos an.

Fischer-Wuppertal, der bereits nach Felke stoßweise 3 Tage lang 6 Tabletten zu 0,5 g mit zwischenzeitigen Janetspülungen behandelt, weist 80% Heilerfolge auf, ohne Nebenerscheinungen zu beobachten. Er ist ebenfalls von der Notwendigkeit des Vorhandenseins einer Heilungsbereitschaft überzeugt. Zur beschleunigten Erreichung derselben bringt er Einspritzungen von Vaccinen, Serum, Blut- und sonstigen Reizmitteln neben physikalischen Maßnahmen in Vorschlag, da er durch sie die Bildung der Abwehrkräfte im Organismus begünstigt sieht. Eine bestehende Leukocystose verbürgt nach einer späteren Darlegung einen besonders guten Ulironerfolg. Das Fehlen der erhöhten Leukocytenzahl bedingt eine Heilungsverzögerung. Während der Ulironbehandlung beobachtet er eine Verminderung der Leukocyten um 1000—2000 bei einer gleichzeitigen leichten Lymphocytose.

Schreus hatte insgesamt 64% Heilerfolge, später 75—80% Heilungen bei 4,0 g Uliron täglich durch 3 Tage. Er ist mit Felke und Fischer-Wuppertal der Meinung, daß die Wirksamkeit des innerlich verabreichten Medikaments von der Dauer des Bestehens der Gonorrhoe abhängt, da bei ganz frischen Fällen die meisten Versager zu finden wären. Die meist erst später zur Behandlung gelangenden und darum älteren Frauengonorrhoen sprechen besser an. Im Diseptal B 87 will er das bei Frauen wirksamere, im Uliron das bei Männern geeignetere Medikament erkennen. Das Versagen bei älteren komplizierten Gonorrhoefällen führt er auf die anatomisch

ungünstige Lokalisation zurück, die das Mittel nicht an die Keime gelangen lasse. Er sieht an Nebenerscheinungen vorwiegend Ausschläge, zumeist am 9. Tage nach der Diseptalgabe. Als erster berichtet er über einen schweren Fall von motorischer Nervenschädigung (Peronaeus- und Tibialisparese) nach 36,5 g, die erst nach 6 Wochen auf die Therapie mit Vitamin B zurückgeht. Schreus warnt vor einer über viele Tage oder Wochen sich hinziehenden Diseptaltherapie. Während anfänglich in 10% der Fälle Exantheme auftraten, kamen nach Kurzbehandlung keine Exantheme mehr zur Beobachtung. Zur Wirkung des Präparates hält dieser Autor eine spezifische Mitarbeit des Körpers etwa nach Art einer Infektionsimmunität für notwendig. Deshalb lehnt er jeden Eingriff ab, der eine solche Immunität stört und damit die Möglichkeiten der Ulironwirkung vermindert. Damit bringt er auch das Versagen bei zu früher Ulirongabe oder gleichzeitiger Lokalbehandlung in Zusammenhang. Zur beschleunigten Entfaltung der Abwehrkräfte bei frischen Tripperkranken schlägt Schreus Gonokokkenvaccine-Einspritzungen nach folgendem Schema vor:

1. Tag 500 Millionen Keime, 3. Tag 1000 Mill. Keime und 5. Tag 2000 Mill. Keime intramuskulär;

2. Tag 50 Millionen Keime, 4. Tag 100 Mill. Keime und 6. Tag 200 Mill. Keime intravenös.

Im Anschluß daran etwa vom 10. Tage an soll an 3 Tagen Diseptal gegeben werden. Darauf, wenn nötig, müsse eine neue Vaccinebehandlung mit abermaligem Stoß in vorbeschriebener Weise folgen. Die Lokalbehandlung lehnt er aus den oben angeführten Gesichtspunkten ab, obwohl er sie als Kontraindikation keineswegs erwiesen sieht. Er glaubt ein bestmöglichstes Heilresultat von 90% bei Frauen und von 80% bei Männern nach seinem Behandlungsschema erreichen zu können.

Schubert hatte anfangs bei niederen Diseptalgaben 58%, später bei Behandlung nach Felke mit je 3,0 g durch 3 Tage sogar 93% Heilerfolge. Bei Komplikationen gab er 3,0 g Uliron über 5 Tage. Er verabreichte bis zu 6 Stößen mit je 6 Tagen Pause und behandelte dauernd lokal mit Spülungen mit Kaliumpermanganatlösungen. Die Behandlung mit Silbersalzen hält er für schädlich. Er tritt im Gegensatz zu Felke-Fischer für sofortige Behandlung auch bei frischen Fällen ein. Nebenerscheinungen sah er bei 8%, Exantheme erst bei Beginn des 2. Stoßes.

Scherber empfiehlt Beginn der Chemotherapie auch erst nach 2 Wochen und zwar mit je 4,5 g durch 3 Tage bei vorausgehender gleichzeitiger Spülbehandlung mit schwacher Kaliumpermanganatlösung. Zur Unterstützung gab er neben der Gonokokkenvaccine-

therapie auch Kurzwellenhyperthermie. In der Vaccinetherapie sieht er eine wesentliche Unterstützung. Unter den wenigen Fällen von Nebenerscheinungen sah er einen mit urtikariellem Exanthem. Die Tripperkeime gehen nach seinen Beobachtungen in den meisten Fällen sehr bald zurück, vereinzelt aber bestehen sie weiter. Die Fälle, die ansprachen, wiesen in freien Intervallen hie und da aber wieder Gonokokken auf oder verursachten Komplikationen. Diese Erscheinungen würden meist dann mit Diseptalanwendung rasch beherrscht, worauf sich eine allgemeine Besserung der klinischen Symptome anschließt. Scherber weist besonders auf die Notwendigkeit hin, die Ulirontherapie in der Klinik durchzuführen, da eine fortlaufende klinische, mikroskopische und kulturelle Kontrolle unerläßlich sei.

Gerhard Schmidt-Leipzig sah anfangs bei Behandlung nach der Grütz-Methode nur 10% Heilerfolge. Dieses Resultat teilt sich folgendermaßen unter:

4% Heilerfolge bei einmaligem Diseptalstoß von täglich 2,0 g 6 und mehrere Tage lang ohne gleichzeitige Lokalbehandlung,

14% Erfolge bei einem Stoß mit gleicher Dosis und anschließender 8tägiger Lokalbehandlung,

30% Erfolge bei mehreren Stößen mit und ohne Lokalbehandlung mit Silberpräparaten.

Bei späteren Versuchen wendete er 2 Stöße an. Er verabreichte durch 5—6 Tage je 3,0 g und schaltete eine 5—6tägige Pause dazwischen, oder er schloß sofort den 2. Stoß an, gab aber dann nur jeden 2. Tag Uliron. Auf dieses Verfahren hin sah er in 87% Heilerfolge. Lokal behandelte er in diesen Fällen nur mit Kaliumpermanganatlösungen oder Diathermieanwendung.

Löhe und seine Mitarbeiter sahen in 78% Erfolge mit ausschließlicher Chemotherapie (21 g auf 7 Tage verteilt). Da sie beim Vergleich mit Uliron mehr Versager als bei Diseptal B beobachteten, schreiben sie dem DB 87 höhere gonokokkocide Wirkung zu. Wie Schubert machten auch sie keinen Unterschied zwischen frischer und älterer Gonorrhoe. Nach einer Behandlung, wie sie Schreus vorschlägt (vorherige „Umstimmung“ und 1 oder 2 Diseptalstöße zu 12,0 g auf 4 Tage verteilt), sahen sie $^4/_5$ der Fälle geheilt. Trotzdem bezweifelten sie die günstige Beeinflussung frischer Gonorrhoen durch Vaccinetherapie, da die Abnahme der Leukocyten mit Lymphocytose für ein nicht günstiges Anzeichen gehalten würde. Nach Herabsetzung der hohen Sulfonamiddosen seien die großen Leukocytenstürze fast nicht mehr aufgetreten, die früher gesehene Linksverschiebung sowie Granulocytenabnahme niemals mehr. Die Nebenerscheinungen seien bei verminderter Sulfonamidgabe ebenfalls von 15,6 auf 9,0% zurückgegangen, die schweren Schädi-

gungen, wie sie vorher in 4 Fällen von Paresen an den Beinen bzw. Armen und Beinen befunden wurden, unterblieben ganz. Eine Ausnahme machten die diseptalbehandelten Kinder, bei denen es trotz vorsichtiger Dosierung zu stürmischen Nebenerscheinungen gekommen sei. Die Hochwertigkeit des Präparates bei der Trippertherapie sahen sie noch besonders ausgedrückt durch die Tatsache, daß es während der Menses und kurz nach der Entbindung gegeben werden darf, sodaß ein Aufsteigen der Keime während dieser hiefür besonders geeigneten Zustände möglichst hintangehalten werde.

Im Gegensatz zu diesen günstigen Berichten stehen eine Reihe anderer Veröffentlichungen, von denen einige angeführt seien.

Dietel verwies als erster auf die in der Hautklinik Nürnberg zu Beginn der innerlichen Chemotherapie gemachten Erfahrungen, die nur einen 4%igen Enderfolg aufzeigten. Dieses Resultat stimmt mit den anfangs von Schmidt gemachten Erfahrungen überein. Er warnt vor Anwendung des nicht genügend erprobten Ulirons in der Praxis, da die genaue Wirksamkeit und Verträglichkeit in keiner Weise sichergestellt und durch die Klinikversuche diese Streitfragen eben erst geklärt werden sollten. Bei Nichterfüllung der optimistischen Meinung aber würde einer allgemeinen, durch Rezepturfreiheit des Präparates auch unkontrollierbaren Verbreitung des Trippers Vorschub geleistet werden. Aus diesem Grunde und wegen der nicht näher behandelten Nebenerscheinungen hält er Rezeptzwang für Uliron, den auch andere Autoren fordern, für dringend geboten.

Hruszek berichtet nur von Versagern. Er warnt vor Scheinheilungen. Er habe nach langer Zeit in vermeintlich tripperfreien Präparaten wieder Gonokokken gefunden. Einige Patienten hätten sich geheilt geglaubt und bei einer Weiterbehandlung des Trippers Schwierigkeiten gemacht.

Der Rumäne Samu erzielte mit ausschließlicher Chemotherapie nur 20% Erfolge. Bei gründlicher Lokalbehandlung aber hatte er ausgezeichnete Ergebnisse. Das Uliron hält er für absolut gonokokkocid. Nach seiner Meinung sind Prostata- und Samenblasenmassage, Urethrasondierung und Spülungen, Urethroskopkontrollen und intensive provokatorische Methoden unerläßliche Hilfsmittel. Der Begriff „Latenzzeit" sei in dieser neuen Bedeutung beachtenswert.

1938 im Juni veröffentlichte Nützel aus der Erlanger Hautklinik 30% Heilerfolge mit und ohne Unterstützung durch Lokalbehandlung. In 22% der Fälle stellte er Nebenerscheinungen fest. Wie schon in vielen anderen Berichten zeigte sich auch dort nach längeren Ulirongaben ein Abfallen der Leukocyten bis an die untere Normgrenze bei gleichzeitiger Lymphocytose von durchschnittlich 32%. In einigen Fällen hatte sich auch Leukocytose ergeben, bei

einem Kranken auch Ansteigen der eosinophilen Leukocyten bis zu 9%.

In den weiteren Veröffentlichungen überwogen wiederum die günstigen Ergebnisse. In zunehmendem Maße werden nun aber auch schwere Ulironschädigungen in Form von Neuritiden mitgeteilt.

Morschhäuser-Köln hat gute Erfolge. Auch er sieht Diseptal B für das beste Heilmittel an. Wie Röntz-Düren berichtet er von einem Fall schwerer Neuritis.

Kveim, Oslo, gibt auf dem Dermatologischen Kongreß zu Hamburg November 1937 65% Heilungen bei 3,0 g Ulirongabe durch 10 Tage ohne Lokalbehandlung und Vaccination bekannt. Von den Versagern seien $^1/_3$ ganz frische Fälle gewesen. Nebenerscheinungen sah er bei 32%, darunter eine Albuminurie.

Nachdem Levaditi und Vaismann am Tierversuch die baktericide Wirkung der Sulfonamide nachgewiesen hatten und Jäger durch lokale Anwendung des Prontosils dies bestätigte, gelang es Felke, die antigonorrhoische Wirkung von Uliron an frischem Trippereiter unter Beweis zu stellen. Er fand bei Nährbodenversuchen, daß die in der Therapie wirksame Sulfonamidverbindungen das Wachstum der Gonokokken in der Kultur beeinflußten und zwar in einem Konzentrationsbereich, der bei der Behandlung auch im Organismus erreicht wird. Allerdings hätten sich dabei auch Fälle gezeigt, die erst auf einem so hohen Ulirongehalt reagierten, der beim Menschen Schäden setzen würde. Gonorrhoen, die sich gegen die innerliche Chemotherapie resistent verhalten, haben nach seiner Meinung einen sulfonamidfesten Gonokokkenstamm. Das verschiedene Verhalten der Tripperkeime scheine die Folge einer ungünstigen Immunlage des Körpers zu sein.

W. und K. Gennerich-Leipzig berichten sogar von 100% Heilerfolgen.

Vonkennel sah befriedigende Resultate und fast keine Nebenerscheinungen, da er vorbeugend Dextropur gab. Die wenigen Exantheme, die auftraten, seien allergischer Natur gewesen und zeigten sich als Erytheme am 9. Tag nach Uliron.

Auch Tant hat mit Sulfonamidpräparaten sehr gute Erfolge.

Gensler hatte 75% Erfolge bei Anwendung des Behandlungsschemas von Schreus. Zeigte der Ulironstoß keinen Erfolg, so sah er Heilung, wenn er nach erneuter Gonokokken-Vaccine-Vorbereitung einen 2. Ulironstoß 14 Tage später anschloß. In dem Auftreten der Leukocytose und Erhöhung der BSG. (Blutsenkungsgeschwindigkeit) sieht Gensler den Ausdruck der für Ulironerfolg notwendigen Umstellung. Das zuverlässigste Kriterium sei die BSG. Seit er sich an diese Anzeichen halte, hätte er mit Uliron stets Erfolg. Gelinge mit der Vaccine-Vorbereitung nicht die völlige Umstellung, werde

eine zweite Vaccinekur durchgeführt. Mangelhafte Temperaturreaktion gebe Anlaß zur Erhöhung der Vaccinedosis. Die Vaccinierung würde grundsätzlich erst nach einer Wartezeit von 6 bis 10 Tagen begonnen, wenn der Körper schon mit der Bildung der Abwehrkräfte angefangen hätte. Daß Uliron als reines Chemotherapeutikum wirke, sieht Gensler besonders dadurch bewiesen, daß Uliron die durch die Vaccine geschaffene Leukocytose und BSG.-Erhöhung abbricht.

Rotter-Wien beobachtete bei 11% Nebenerscheinungen, darunter einen Fall von Agranulocytose und einen Fall mit Akroparaesthesien. Als „Latenzzeit" spricht er die auf die letzte Ulirongabe folgenden 9—11 Tage an.

Tietze beschreibt die Gefährlichkeit des Ulirons an Hand von 2 Fällen mit schwerer motorischer Nervenschädigungen; Lemke berichtet von 5 Neuritisfällen nach hohen Ulirondosen.

Euler gibt einen Todesfall bekannt, der sich bei einer 32 jährigen Dirne nach 36 g Uliron unter schwersten toxischen Erscheinungen an seiner Klinik ereignete. Erwähnt sei hier auch, daß unter der internen Behandlung mit Prontosilabkömmlingen, mit denen in den Vereinigten Staaten bei der Tripperbehandlung gute Erfolge erzielt werden, auch 2 Todesfälle infolge chemischer Vergiftung auftraten.

Hofmann-Kassel teilt plötzliche Fieberanstiege ohne weiter nachweisbare krankhafte Veränderungen bei der Diseptaltherapie und einen Fall von Polyneuritis mit peripherer Schädigung des Nervus tibialis und peroneus mit.

Hämel glaubt, daß Uliron möglicherweise die Neuritis indirekt durch Freiwerden der Gonokokkentoxine erzeugt.

Döllken-Leipzig berichtet, daß bei Gabe von 1,0 g Uliron 4 Tage lang, bei 3,0 g 8 Tage lang und bei 40,0 g 9 Tage lang im Urin zu finden ist. Es besteht daher „Ulironspeicherung".

Die Amerikaner Farrell, Vale, Lyman und Yonman haben kurz nach der Gabe von Sulfonamiden im Urin, im Posterior- und Prostatasekret das Medikament nachgewiesen. In dieser Tatsache sehen sie die Möglichkeit der Verhütung der Gonorrhoeausbreitung auf die hintere Harnröhre gegeben.

Der Schöpfer des Ulirons, Domagk, schreibt zur Wirkungsweise des Medikaments: Die Substanzen vermindern der Weiterentwicklung der Bakterien und ändern und beeinflussen sie so, daß der Organismus sie angreifen kann, auch bei sonst nicht mehr genügenden Abwehrmaßnahmen. Die chemotherapeutisch wirksamen Mittel greifen am Erreger selbst an, verändern seine Struktur, binden aber nicht seine Gifte ab. Er empfiehlt Chemotherapie in Verbindung mit Vaccinegaben im Sinne von Schreus und Fischer.

Wagner und Pohlner-Prag hatten nur 8% Versager. Nach ihrer Anschauung können die in einem Abszeß eingebetteten Tripperkeime nicht durch das vom Blutweg her einwirkende Mittel ergriffen werden. Sie empfehlen unterstützende Lokalbehandlung.

Wie Sipos, meldet auch Stümpke gute Heilerfolge. Neben anderen Nebenerscheinungen traten in 3% Neuritiden auf. Stümpke empfiehlt erst 3 Wochen nach der Infektion mit Ulirontherapie zu beginnen.

Lilienthal sah nach Diseptal B 70%, nach Uliron 33% der Fälle geheilt. Gegen zu langes Warten auf die vollentwickelte Heilungsbereitschaft nimmt er Stellung, weil sich dadurch leicht Komplikationen einstellen. Vor Scheinheilungen in der „Latenzzeit" warnt er.

Mergelsberg berichtet gute Erfolge, allerdings auch einen Todesfall infolge Schädigung der Kapillaren und des blutbildenden Systems durch Uliron.

Bernhard-München kann in 70% Heilung aufweisen. Er tritt auf Grund seiner Erfahrungen für Lokalbehandlung ein.

Auch Engelhardt behandelt neben innerlichen Ulirongaben gleichzeitig lokal und sieht nur 27% Versager.

Putkonen hat sehr gute Erfolge, aber in 60% Ulironschädigungen, darunter Neuritiden.

Auch Bürger beobachtet eine Polyneuromyositis.

Gottron verweist auf seine Feststellung, daß Uliron erst nach Einsetzen der Organabwehr wirken und die natürliche Heilung unterstützen kann.

Fuß und Volavsek, die ebenfalls gute Resultate melden, empfehlen sofortige Chemotherapie auch bei frischen Fällen.

Marquard fand, daß bei frischen Tripperfällen dann die Heilungstendenz besser ist, wenn die Komplementbindungsreaktion positiv ausfällt.

Das Gleiche stellt auch Weber fest. Er berichtet weiter, daß bei Tripperkranken, die einen 7 Tage-Ulironstoß erhielten, anfangs eine Leukocytose, nach 3 Tagen aber ein Sturz unter die Norm sich zeigte. Die beim 3 Tagestoß auftretende Lymphocytose berechtigt die Annahme der Heilungsbereitschaft.

Slobozianu heilte 6 Fälle von Conjuctivitis gonorrhoica mit Uliron rasch und gut aus. Er beweist damit die Wirksamkeit des Ulirons auf die Gonokokken.

Loos sieht summarisch etwa 50% der Fälle geheilt. Umschriebene Eiterherde in den Anhangsgebilden scheinen einen Erfolg der innerlichen Chemotherapie nach seiner Meinung in Frage zu stellen. Er erwähnt weiter, daß die Behandlungsdauer durch Uliron wesentlich abgekürzt werde.

Die von Hüllstrung und Krause mit den Diseptalen angestellten Taubenversuche ergaben, daß Uliron im Gegensatz zu DB 87 keine Neuritiden verursacht.

Engelhardt und Datz führten diese Versuche weiter, indem sie in der „Latenzzeit" Muskelarbeit leisten ließen. Dabei zeigte sich, daß unter dieser Voraussetzung nach Ulirongabe ebenfalls Neuritiden auftreten können.

Der von Tietze berichtete Neuritisfall nach Parademarsch findet hierdurch, ebenso wie der von Spiethoff nach Geländemarsch und Schuberts Todesfall eines Skiläufers seine Erklärung.

Hüllstrung und seine Mitarbeiter weisen auch nach, daß Uliron eine Verminderung der Salzsäureproduktion im Magen herbeiführt. Diese Anacidität erschwert und verhindert die Vitamin-B_1-Resorption, wodurch die Lähmungserscheinungen begünstigt werden.

Sommer-Leipzig kann von 75% Heilerfolgen berichten. An Nebenerscheinungen beobachtete er nur eine Haematurie bei einer Frau nach 21 g Uliron in 7 Tagen. Säuglinge werden durch die Ulirondosen, die sich in der Muttermilch finden, nicht geschädigt.

Fischer referiert über insgesamt 7% Nebenerscheinungen.

Schubert berichtet über den schon erwähnten Todesfall mit Querschnittslähmung und Erweichung des Thorakalmarkes nach Uliron. Der Patient unterzog sich kurze Zeit nach der letzten Ulirongabe (Latenzzeit) großen körperlichen Anstrengungen beim Skifahren.

Auch Lilienthal teilt uns einen Fall von Querschnittsmyelitis mit.

Diesen Auszügen der wesentlichsten Ergebnisberichte wollen wir die Erfahrungen mit den Diseptalen, die an unserer Klinik gemacht wurden, anfügen:

Die erste Versuchsreihe verlief nahezu in der gleichen Weise wie bei Schmidt. Anfangs verwendeten wir nur fortlaufend Tagesdosen von 1,5—2,0 g bei einer meist einmaligen durchschnittlichen Gesamtgabe von 7,5 g. Dietel hat das Ergebnis dieser ersten Versuche bereits veröffentlicht. Von 39 nicht vorbehandelten Frauen bekamen 27 das Medikament ohne gleichzeitige Lokalbehandlung, 12 wurden auch lokal behandelt. Es handelte sich sowohl um frische wie um ältere Gonorrhoefälle, zum Teil mit Komplikationen. Von diesen blieb nur eine Patientin endgültig negativ. Sie wurde rein chemotherapeutisch behandelt. Unter den 10 damals behandelten tripperkranken Männern waren ebenfalls frische und ältere Fälle, darunter auch einige mit Komplikationen. Von ihnen erhielten 8 ohne jede unterstützende, 2 bei gleichzeitiger Lokalbehandlung täglich 1,5—3,0 g bis zur durchschnittlichen Gesamtgabe von 10 g Sulfonamid. Ein Fall wurde geheilt; er hatte eine Epididymitis und bekam keine Lokalbehandlung. Von insgesamt 49 Gonorrhoen wurden also nur 2—4% geheilt. Die Versuchsreihe wurde trotz

dieser anfänglichen schlechten Erfolge zum Teil an den erwähnten Versagern und an weiteren Fällen fortgeführt. Es wurde mit erhöhten Dosen von 3,0 g durch 3—5 Tage oder 4,0 g durch 3—4 Tage in einem oder mehreren Stößen behandelt. Mit Einschluß der bereits erwähnten 49 Fälle wurden insgesamt 129 Tripperkranke der Diseptaltherapie in der Klinik unterzogen. Zusätzlich möchte ich noch die Erfahrungen an 12 Patienten, die ich ambulant mit Uliron behandelte, hier einschalten. Von diesen Gonorrhoen konnten 2 unter 5 Frauen und 5 unter 7 Männern geheilt werden. bei den klinisch behandelten 102 Frauen war uns in 68 Fällen, bei den 27 Männern in 19 Fällen Heilerfolg beschieden.

Im zweiten Teil der Versuchsreihe wurde die Chemotherapie fast überall mit schwachen Silberpräparaten, mit Kaliumpermanganatlösungen, mit Vaccinen und den sonst üblichen mechanischen und physikalischen Hilfsmaßnahmen lokal unterstützt. Dies geschah vor, während und meist noch 10—14 Tage nach der Ulirongabe. Nach Absetzen jeder Behandlung wurden in einer 2—3 wöchigen Beobachtungszeit täglich mikroskopische Untersuchungen der Sekrete und Urinsedimente vorgenommen, wiederholt Kulturen angelegt und 2—3 mal ausgiebige Provokationen durchgeführt. Dazu wurden nach Möglichkeit auch intermenstruelle Präparate durchuntersucht.

Als geheilt sprechen wir gonorrhoekranke Männer erst dann an, wenn sich nach der Klinikentlassung 3 mal nach je 14 Tagen im Präparat keine Gonokokken mehr fanden, Frauen erst bei gonokokken-negativem Kultur- und Präparatbefund während und nach mehreren der Entlassung folgenden Regelblutungen.

Wie das Resultat sich aus den einzelnen Phasen unserer Versuche zusammensetzt, mag aus dieser Tabelle ersehen werden:

Frauen

	Gleichz. Lokalbehandlung	Zahl	Erfolg		Versager		Nebenerscheinungen		
			Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Exantheme
Ohne Vorbehandlg.	ohne	17	1	5,8	16	94,2	7	41	1 (*
	erst ohne dann mit	10	7	70	3	30	36	60	3 (*
	mit	12	9	75	3	25	4	—	— (*
Mit Vorbehandlg.	ohne	—	—	—	—	—	—	—	—
	mit	63	51	81	12	19	24	38	7
		(5)	(2)	(40)	(3)	(60)	(1)	(20)	—
Summe mit den Ambulanzfällen		107	70	65,5	37	34,5	42	40	11

Männer

	Gleichz. Lokalbehandlg.	Zahl	Erfolg		Versager		Nebenerscheinungen		
			Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Exantheme
Ohne Vorbehandlg.	ohne	5	1	20	4	80	2	40	ein Fall Neuritis (*
	erst ohne dann mit	3	2	66	1	33	1	33	1 (*
	mit	2	2	100	—	—	1	50	— (*
Mit Vorbehandlg.	ohne	5	3	60	2	40	1	14	—
	mit	12	11	91,6	1	8,4	—	—	—
		(7)	(5)	(71)	(2)	(29)	(1)	(14)	—
Summe mit den Ambulanzfällen		34	24	70,6	10	29,4	6	17,6	2
Gesamt:		141	94	66,7	47	33,3	48	35,6	13

(* von Dietel besprochene Fälle
() Ambulant behandelte Fälle.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß von insgesamt 141 Fällen: 94 = $^2/_3$ geheilt wurden. Bei 34% zeigten sich Nebenerscheinungen. Von den Versagern reagierten 8 Frauen und 4 Männer absolut nicht auf das Medikament. Bei den meisten Gonorrhoen zeigte sich nach wenigen Tagen ein Verschwinden der Tripperkeime, Reinigung des Sekretes von Leukocyten, Nachlassen des Ausflußes und rasche Symptombesserung. In einem großen Teil traten einige Zeit nach dem ersten Stoß, 1 Mal erst nach vier Wochen, wieder Gonokokken auf. Eine weitere Ulirongabe nach 8—10tägiger Pause führte dann meist zum Ziel.

Bei peinlicher Ueberwachung während und nach der innerlichen Chemotherapie zeigten sich in 48 Fällen Nebenerscheinungen: Kopfschmerz, Uebelsein, Schwindel, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden, Schmerzen in den Nierenlagern, Albuminurie, Atemnot mit Cyanose besonders der Lippen, Exantheme urtikarieller, masern- und scharlachähnlicher Art, und hämorrhagischer Natur im Verlauf der Gefäße. Die Ausschläge lokalisierten sich hauptsächlich an den Beinen, Armen und am Rumpf. Sie waren zum Teil mit vorausgehendem Pruritus vergesellschaftet. Schließlich mußten wir auch einen Fall von Myalgie und Parese im Bereich des Nervus peronaeus nach 15,0 g Uliron feststellen. Die im Vergleich zu vielen anderen Beobachtungen hohe Zahl der Zwischenfälle war aber fast durchwegs harmloser Natur. Nach sofortiger Absetzung des Mittels kam es rasch zur Besserung.

Bei 2 Fällen von Magenbeschwerden konnten wir eine deutliche Subacidität beobachten, wobei einmal die Werte für Gesamt-

acidität von 80 auf 29, die der freien Salzsäure von 35 auf 18 abfielen, im zweiten Fall die Gesamtacidität von 65 auf 24 und für freie Salzsäure von 35 auf 14.

Albuminurie (3,5 mg Esbach) zeigte sich bei einer Tripperkranken, die schon immer „mit Blasenleiden zu tun hatte", kurz nach zwei versuchten Ulirongaben. Nach Absetzen des Mittels ging sie langsam zurück.

An einem ambulant behandelten Patienten, der sich gewissenhaft aller Reizmittel in Kost und Getränken enthielt, beobachtete ich stechende Schmerzen in den Nierenlagern. Die Beschwerden wurden bei 3 Versuchen prompt nach einigen Stunden ausgelöst und klangen nach Absetzen des Ulirons in 3—4 Tagen wieder ab.

Die beobachtete Neuritis ging im Laufe von 3 Wochen unter Vitamin B_1 und mechanophysikalischen Maßnahmen zurück. Dabei stellte sich die volle Funktionsfähigkeit wieder ein. Dauerschäden wurden in keinem Fall gesehen.

Die Wirkung des Ulirons auf das Blutbild studierten wir an 42 Fällen. 31 mal (75%) zeigte sich in den ersten 3 Ulirontagen ein Ansteigen der Leukozytenzahl über die Norm mit relativer Lymphocytose, bei weiteren Gaben eine Abnahme. Einige Male blieb das Blutbild konstant normal. 6 Fälle ließen nach hohen Dosen ein Abfallen der Leukocyten unter die Norm mit leichter Linksverschiebung erkennen. Nach Aussetzen der Chemotherapie bewegten sich alle Blutbilder in einigen Tagen wieder auf das Normalmaß zurück.

Die Schilderung der eigenen Beobachtungen erlaubt schließlich eine Gesamtbetrachtung der Erfahrungen und der Erkenntnisse aus den Versuchen.

Die bei Beginn der Chemotherapie mit den Diseptalen bestehende Frage, wem von den Diseptalpräparaten, DB 90 = Diseptal A, DB 89 = Diseptal B, DB 32 = Diseptal C, der Rang als bestes Antigonorrhoicum zukommt, entschied der Hersteller selbst zugunsten des Präparates DB 90. Er gab es unter dem Schutznamen „Uliron" heraus. Wenn auch verschiedene Arbeiten Diseptal B als das geeignetste Mittel für innerliche Tripperbekämpfung ansehen, so dürfte bei Abwägen von Wirksamkeit und Giftigkeit dem Präparat Diseptal A der Vorzug gebühren.

Uliron erwies sich in etwa 70% aller beschriebenen Fälle als chemotherapeutisches Heilmittel des Trippers in allen Stadien, auch bei Vulvovaginitis gon. und Blenorrhoe. Fast jeder Autor sah mit Uliron ausschließlich absolute Heilerfolge. In $^3/_{10}$ aller Versuche versagte die Chemotherapie aus verschiedenen Gründen.

Nach innerlicher Gabe des Präparates zeigte sich mit Ausnahme eines geringen Hundertsatzes (4%, die überhaupt nicht

reagierten) jeweils in wenigen Tagen, was bei früherer Behandlung erst nach Wochen eintraf, eine wesentliche Besserung der klinischen Symptome, z. B. Nachlassen des Ausflusses, Verschwinden der Gonokokken und Leukocyten im Sekret, Klärung des Urins, Abklingen von Fieber und Schmerz, u. a. Je nach Entwicklung des Trippers schloß sich auf weitere Diseptalgaben eine sofortige oder spätere Ausheilung an. Die Entwicklung der Gonorrhoe hängt vor allem von der Dauer der Infektion und den möglichen Komplikationen im Urogenitalapparat ab. So wird in den meisten Erfahrungsberichten bei frischen, älteren, komplikationslosen und komplizierten Tripperkrankheiten verschiedene Diseptalwirksamkeit festgestellt. Die Mehrzahl der Autoren findet ein ausgesprochen schlechtes Ansprechen bei einfachen frischen Fällen, d. h. Gonorrhoen bis zum 12.—19. Tag nach der Ansteckung. Diese Zeitdauer der akuten Trippererkrankungen halten Fischer, Felke, Schreus, Grütz, Scherber, Harrison u. a. zur Entwicklung der Abwehrkräfte des befallenen Organismus nötig. Dies bestätigen auch unsere Erfahrungen. Die Heilungsbereitschaft, wie Felke diesen Zustand nannte, muß nach Gottron erreicht werden, um bei subakuter Gonorrhoe die Chemotherapie zu raschem Erfolg zu führen. Komplikationen und damit Erschwerung des Krankheitsbildes beschleunigen diese Entwicklungsphase. Die erreichte Abwehrbereitschaft im Körper ist physiologisch. Sie äußert sich in Erhöhung der Leukocyten und Vermehrung der Lymphocyten, soweit keine besonderen abnormen Veränderungen im Blutbild hinzutreten. Im Zusammenhang damit wurde bei den Frauen häufig ein höherer Hundertsatz an Heilungen gebucht, da die weibliche Gonorrhoe durchwegs später zu eindeutigem Erkennen und somit zur Behandlung kommt, also erst im subakuten Stadium, wenn die Heilungsbereitschaft bereits gegeben ist. Deshalb fordern auch die meisten Autoren, den Tripper erst zwei bis drei Wochen nach der Ansteckung der Chemotherapie zu unterziehen. Wenn Schubert (anfangs auch Löhe) und Fuß-Volavsek für ausnahmslose sofortige Behandlung mit Uliron eintreten, so dürfte trotzdem das Verschieben der Ulironbehandlung bis zur vollen Entwicklung der Abwehrkräfte des Organismus richtig sein und nicht widerlegt sein. Die von Lilienthal erwähnte Gefahr, daß zu langes Warten auf die vollentwickelte Heilungsbereitschaft zu Komplikationen führen kann, hat allerdings ihre Gültigkeit. Der Eintritt der Heilungsbereitschaft und damit die Voraussetzung für eine erhöhte Ulironwirksamkeit ist mit Hilfe der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG.), des Blutbildes und der Komplementbindungsreaktion zu erkennen. Gensler hat beobachtet, daß dort, wo keine BSG.-Erhöhung und keine Leukocytose anzutreffen sind, Uliron auch schlechter oder gar nicht wirkt. Weber und Marquardt stellen dann Ulironversager

fest, wenn die Komplementbindungsreaktion negativ ausfällt. Durch die sich hieraus ergebende Tatsache, daß Uliron zur völligen Ausheilung des Trippers der Abwehrkräfte des Körpers bedarf, ist zugleich auch die Wirkungsweise des Präparates bestimmt.

Das gonokokkocide Uliron wirkt rein chemotherapeutisch über den Blutweg. Es beeinflußt und schädigt die Struktur der Tripperkeime und erschwert oder verhindert ihr Wachstum. Dadurch wird ihre Lebensäußerung, Hervorrufen entzündlicher Reaktionen, beeinträchtigt. Eindeutig beweisen diese chemotherapeutische Wirkung die Nährbodenversuche Felkes und anderer Autoren, sowie Slobozianus Erfahrungen bei Blenorrhoe, ferner das von Gensler beobachtete Absinken der Leukocyten und der BSG. als sekundäre Folge, und schließlich das Nichtwirken bei abgekapselten, dem Blutweg verschlossenen Eiterherden, wie es Wagner-Pohlner beschreiben. Jägers erfolgreiche Versuche mit Prontosil, dem Ulironvorfahren, durch die er die lokale Wirksamkeit auf die Bakterien nachwies, vervollständigen die Beweisführung. Eine gänzliche Abtötung der Tripperkeime dürfte wohl nicht gegeben sein, vielmehr scheint es, daß die entwicklungsgehemmten und strukturgeschädigten Tripperkeime eben jetzt durch die Abwehrkräfte gar bezwungen und ausgeschieden werden können. Die Bestätigung hiefür liefern die Nährbodenversuche im Zusammenhang mit der Bestimmung des Ulirongehaltes im Serum durch Felke, Grütz, Marquard, Schreus, Gertler u. a. Nach diesen Erkenntnissen erklären sich auch die Fälle bei Fischer-Köln, Schmidt-Leipzig u. a., bei denen wohl im Präparat mikroskopisch, aber nicht oder erst später in der Kultur Gonokokken nach Uliron gefunden wurden. Die zum Absterben der Trippererreger nötige Dosis kann im menschlichen Serumhaushalt nicht erreicht werden und dürfte wahrscheinlich auch nicht bei höheren Ulirongaben erreicht werden, ohne den Gesamtorganismus zu schädigen. Im menschlichen Körper wurden durch Fischer bis zu 11,0 mg% Ulirongehalt im Serum festgestellt, die auch bei höherer Dosierung der Ulirongaben nicht gesteigert werden konnten. Der für den Therapieerfolg nötige Ulironspiegel liegt etwas über 5,0 mg%. Es müssen also neben der von Fischer angedeuteten möglichen Wirkung des reticulo-endothelialen Systems vor allem die eiweißverdauenden und oxydierenden Fermente der leukocytären Eiterkörper mithelfen und, nach Schwächung der Keime durch das Ulirongift, die völlige Bezwingung bewerkstelligen. Dies ist um so verständlicher, wenn man die Beobachtungen von Glingar, Wagner-Pohlner und Marquard berücksichtigt, die als häufige Ursache für Versager versteckte Eiterherde im Gebiete der Anhangsdrüsen und -gebilde sehen. Dort fehlt die chemotherapeutische Wirkung des Ulirons, weil das Mittel nicht auf dem Blutweg an die im Kern

eines Eiterherdes verkapselten Erreger herangetragen werden kann. Bei den infektiösen Epithelherden ist mit erhöhter Durchblutung eine gesteigerte Wirksamkeit gewährleistet, nicht so im Inneren eines Eiterherdes, wo die Transportwege der Blutbahnen fehlen. Die dort eingeschlossenen Keime erfahren somit keine Schädigung. Sie werden darum auch bei Versiegen des gespeicherten Ulirongehaltes im Blut auf die benachbarten Schleimhautpartien wieder übertreten und sich dort einnisten können. Daraus ersehen wir, daß auf die Unterstützung lokal wirkender Mittel chemischer, physikalischer und mechanischer Art nicht verzichtet werden kann. Glingar und Wagner-Pohlner bewiesen die unbedingte Notwendigkeit für lokale Ueberwachung und Behandlung durch die Tatsache, daß sie bei komplizierten älteren Fällen, die auf Uliron immer wieder versagten, die bei der Endoskopie gefundenen Herde durch Kaustik zerstörten und dann nur Erfolge beobachteten. Die saprophytär im Urogenitalapparat vegetierenden Keime, die möglicherweise vom Uliron nicht erreicht werden und im weiteren Verlauf Komplikationen schaffen können, müssen daher von außen her lokal angegriffen werden. Es dürfen dabei aber, um keine Schädigungen zu setzen, nur milde Dosen der bisher üblichen Spül- und Spritzlösungen Anwendung finden. Unzweckmäßige Lokalbehandlung und zu konzentrierte Lösungen können die Komplikationen entstehen lassen, wie sie allenthalben in der alten Gonorrhoetherapie beobachtet wurden und auf die auch W. und K. Gennerich verweisen. Treten dann trotzdem Schäden auf, so werden sie nach Meinung Genslers durch Uliron rasch beherrscht. Lösungen milder Silberpräparate sind solchen mit Kaliumpermanganat völlig gleichwertig, wenn nicht überlegen. Wenn Felke, Fischer u. a. auch nur Kaliumpermanganat als Lösungsmittel gelten lassen wollen, Schubert Silberpräparate sogar für schädlich hält, so haben neben unseren Erfahrungen die von Bernhardt, Gennerich, Schmidt und Engelhardt angeführten Resultate bewiesen, daß ihre Anwendung gleich gute und bessere Erfolge erzielen lassen. Unsere größte Erfolgsserie zeigte sich in der Versuchsreihe, bei der wir mit Silberpräparaten vorbehandelten und gleichzeitig weiterbehandelten. Die Unschädlichkeit dieser Unterstützungstherapie sahen wir ebenso wie Bernhardt schon daraus, daß vorbehandelte Fälle nicht schlechter als nicht vorbehandelte ansprachen. Darüber hinaus halten wir auf Grund unserer Beobachtungen, die Fuß-Volavsek bestätigen, in der Zeit bis zum Eintreten der vollen Heilungsbereitschaft eine beschränkte Lokalbehandlung für durchaus angezeigt, zumal die Bildung der Heilungsbereitschaft nicht gehindert wird, wie Gennerich beobachtet. Durch diese Vorbehandlung wird einerseits die von Lilienthal erwähnte Komplikationsgefahr weitgehend hintangehalten,

andererseits der saprophytären Keimvegetation gesteuert. Die gleichzeitige chemische, mechanophysikalische Lokalbehandlung kann also die Beseitigung der Erreger nur beschleunigen. Durch sie allein wird dort, wo Uliron nicht zur Wirkung kommen kann und die Abwehrkräfte nicht ausreichen, die offene Lücke in der Angriffsfront geschlossen. Wie Lokalbehandlung die Chemotherapie unterstützt, so kann auch die Umkehrung der Fall sein. Glingar verweist darauf, daß bei Ulirongabe die Endoskopie in wenigen Tagen dort ermöglicht wird, wo früher wochenlang eine solche infolge der häufigen Verschwellung der Infektionsprozesse und der durch zu scharfe Mittelwahl gesetzten Entzündungsstellen nicht bewerkstelligt werden konnte.

Ein besonders aufschlußreiches Kapitel über die Wirksamkeit des Ulirons stellt das Blutbild dar. In Uebereinstimmung mit den Autoren, die sich damit befaßten, machten auch wir die Feststellung, daß das rote Blutbild bei Ulironanwendung im Stoßverfahren keine Schädigungen erfährt, wohl aber durch zu hohe und zu lange Anwendung. Diese Fälle, denen auch die festgestellten Agranulocytosen zuzuzählen sind, gehören in die Pathologie des Blutbildes. Im weißen Blutbild hingegen macht sich in $^3/_4$ aller beobachteten Fälle in den ersten 3 Tagen ein Stehenbleiben um die obere Normgrenze oder Steigerung der Leukocyten darüber hinaus mit relativer Lymphocytose bemerkbar. Darin sehe ich nur eine günstige Beeinflussung und den Ausdruck der vollen Wirksamkeit der Abwehrkräfte. (Es sei hier bemerkt, daß bei frischer Tuberkulose, solange der Organismus die Infektion beherrscht, die gleiche Erscheinung zu beobachten ist.) Vom 4. Tage an, wenn die klinischen Krankheitssymptome sich bessern, also die Aktivität des Prozesses abnimmt, zeigt sich im weißen Blutbild ein langsames Zurückgehen auf die Norm. Bei Ulirongaben über 5 Tage hinaus kann dann allerdings die untere Normgrenze unterschritten werden. Meist ist dann damit das Beginnen einer pathologischen Veränderung der Erythrocytenreihe verbunden. Dies zeigt sich bei $^1/_5$ der beobachteten Blutbilder. Aus der obigen Darlegung ergibt sich, daß das Absinken der Leukocytose also nicht eine direkte, sondern nur als indirekte Ulironwirkung zu bewerten ist.

Durch die Notwendigkeit des Zusammenwirkens von Uliron als Chemotherapeuticum und der Abwehrkräfte des Organismus wird die Anwendung des Präparates zur Prophylaxe als wirkungslos erwiesen. Die im Blut kreisende Ulironmenge könnte zwar das Einnisten der Keime in die Epithelien verhindern, keineswegs mit Sicherheit aber das saprophytäre Vegetieren. Die Gonorrhoe würde dann, wenn das Sulfonamid aus dem Körper geschieden ist, zur Entwicklung kommen.

Wenn verschiedene Referenten auf die mögliche Scheinheilung und auf die Schwierigkeit der Diagnose- und Heilungsfeststellung nach Uliron verweisen, so hat das wohl gerade in den vorher beschriebenen Erkenntnissen von der Wirkungsweise des Diseptals seine Berechtigung. Eine genügend lange Beobachtungszeit schafft aber hier die nötige Klarheit, die auch in den früheren schweren Komplikationsfällen erst nach langer Zeit gewährleistet war. Die Scheinheilungen, auf die besonders Morschhäuser, Lilienthal und Gottschalk Nachdruck legen, sind bei dieser Chemotherapie zwar häufiger möglich, anderseits steigt aber auch um vieles die Möglichkeit der Ausheilung komplizierter und alter verschleppter Gonorrhoen. Neben täglichen mikroskopischen Präparatuntersuchungen sind vor allem wiederholte Provokationen, Vaccine- und Eiweißinjektionen, Alkoholgaben, chemische und mechanophysikalische lokale Reizmaßnahmen in einer mehrwöchigen Beobachtungszeit nach Behandlungsschluß die Mittel, um Scheinheilungen zu vermeiden. Bei Frauen empfiehlt es sich besonders während und nach der Menstruation auf Gonokokken zu untersuchen. Zeigt sich während dieser Zeitdauer kein Rückfall, so ist die vorläufige Heilung anzunehmen. Dieser ersten Betrachtung hat in den folgenden zwei Monaten eine mehrmalige Nachkontrolle sich anzuschließen; bei Frauen wird besonders auf die Präparate und Kulturergebnisse während und nach den folgenden zwei Menstruationen großer Wert gelegt. Spiethoff sieht in dem Kulturverfahren ein unerläßliches Hilfsmittel zur Feststellung des Trippers, bzw. seiner Heilung. Auch in der nichtstationären Behandlung muß die klinische Genauigkeit eingehalten werden.

Für das Versagen der Ulirontherapie lag, wie die Mitteilungen und eigenen Erfahrungen lehren, der Grund in verschiedenen Ursachen. Neben der schon besprochenen zu frühzeitigen Verabreichung waren es hauptsächlich die Unter- und Ueberdosierung, die dafür anzusprechen sind. Gertler-Breslau legte den Ulirongehalt im Serum für erfolgreiche Therapie auf etwas über 5,0 mg% fest. Daraus ergibt sich, daß Dosen, die diesen Spiegel nicht gewährleisten können, zu Mißerfolgen führen müssen. Das Gleiche gilt für Ueberdosierung, wie verschiedene Veröffentlichungen beweisen. Eine Unterdosierung scheint die Keime gegen Uliron zudem „fest" oder „resistent" zu machen. Dabei ist zu bedenken: Zu niedere Dosen wirken auf die Keime nicht genügend schädigend. Die Gonokokken gewöhnen sich vielmehr an das Mittel und werden schließlich dagegen unempfindlich. Eine spätere höhere Gabe kann daher, sofern sie nicht überhaupt wirkungslos bleibt, nicht mehr eine genügende Schädigung herbeiführen, zumal der menschliche Serumhaushalt nur einen gewissen Ulirongehalt zuläßt. Zu niedere

Gaben werden dabei, wenn sie fortlaufend über viele Tage gereicht werden, ebenso zu Vergiftungserscheinungen führen wie zu hohe Tagesdosen für kurze Zeit. Da Uliron aber in diesen Fällen wie bei allergisch überempfindlichen Tripperkranken sofort abgesetzt werden muß, werden hierdurch die Versager nicht unbedeutend vermehrt. Endlich bleiben noch ungefähr 4% der Gesamtfälle, die eine absolute Ulironfestigkeit aufweisen. Sie sind von vorneherein der Ulirontherapie anscheinend unzugänglich. Felke und andere Autoren fanden in ihren Kulturversuchen Fälle, die auf den im menschlichen Serum möglichen Ulirongehalt nicht reagieren. Da auch bei höherer Dosierung der Ulironspiegel im menschlichen Serum nicht höher gebracht werden kann, scheinen sie unangreifbar und unverletzlich zu bleiben. Wenn auch die Ulironwirkung in vivo der in vitro gerade bei der menschlichen Gonorrhoe weit überlegen ist, so muß dieser These zumindest die Möglichkeit ihres Zutreffens eingeräumt werden.

Einen verhältnismäßig breiten Rahmen nehmen die schon bei Besprechung des Blutbildes und der Versager erwähnten Schädigungen des Organismus bei der Ulironbehandlung ein. Sie treten in einigen Berichten bei $^1/_3$ der beschriebenen Fälle, bei Betrachtung der gesamten Fälle in etwa 9% auf. Nebenerscheinungen sind bei Verabreichung differenter Arzneimittel stets im Bereiche der Möglichkeit gelegen, vor allem bei den Abkömmlingen des Phenols und Anilins nicht unerwartet. Doch dürfte den Zwischenfällen bei Ulironbehandlung erhöhte Bedeutung zukommen. Die anfängliche Unkenntnis über Dosierung, die zu zeitlicher und täglicher Ueberdosierung führte, trug wohl zu dem hohen Hundertsatz an Schädigungen wesentlich bei. Daneben führte auch die allergische Ueberempfindlichkeit vieler Menschen zu Nebenerscheinungen. Von den Autoren wurden in der Hauptsache folgende Erscheinungen beobachtet: Kopfschmerz, leichtes Benommensein, Uebelkeit, Appetitlosigkeit, Magenkrämpfe, in einigen Fällen auch Magen- und Darmblutungen; Schmerzen in den Nierenlagern, Cystits, Hämaturie und Albuminurie; Exantheme, urticarieller, scharlach- und masernähnlicher Natur, teilweise mit Pruritus verbunden; Myalgien, Neuritiden, vorwiegend im Bereich des Nervus peronaeus und tibialis, aber auch des femoralis, radialis und ulnaris, mit Paresen und teilweiser Entartungsreaktion der Kleinhand- und Kleinfußmuskulatur und Myelitis; Schädigung der Kapillaren und des blutbildenden Systems, Akrocyanose, Atemnot, hämorrhagische Exantheme, Dermatits bullosa mit Sepsis, Fieberanfälle und Agranulocytose und Linksverschiebung des Blutbildes. In den Nebenerscheinungen erkennen wir, wie auch Döllken annimmt, zweierlei Arten: die allergischen und die toxischen.

Als allergische Nebenerscheinungen möchte ich vor allem die Fälle betrachtet wissen, bei denen gleich nach den ersten Gaben oder bei Beginn des 2. Stoßes, wenn sich eine Sensibilisierung gebildet hat, Schädigungen auftreten. Als solche sind die leichteren Nebenerscheinungen zu betrachten wie: Kopfschmerz, Benommensein, Uebelkeit, morbilli- und scarlatiniforme sowie urticarelle Exantheme, Lippencyanose und Temperaturerhöhung. Sie sind meist harmloser Natur und klingen nach Absetzen des Ulirons rasch ab. Bei späteren erneuten Gaben beginnen sie sofort wieder. Die Sensibilisierung macht sich dann meist auch gegen artfremde Reize, z. B. Schwefelinjektionen, geltend.

Als toxische Erscheinungen möchte ich alle Schädigungen ansprechen, die auf eine hohe Tages- oder Gesamtmenge des Ulirons hin entstehen. Sie gehen je nach der Schwere der Vergiftung viel langsamer zurück. Meist sind es Schädigungen der Kapillaren und des blutbildenden Systems, des Magen- und Darmtraktus, der Harnwege und vor allem der Nerven und des Rückenmarkes. Fälle, von denen berichtet wird, daß die Patienten vorübergehend Nebenerscheinungen zeigten, später aber trotzdem Uliron weiter vertrugen, reihe ich hier ein. Sie sind als vorübergehende, eventuell durch eine flüchtige Körperdisposition begünstigte Vergiftungsausdrücke zu verwerten. Die Vergiftungsfälle machen den Großteil aller Nebenerscheinungen aus. Daß sie durch zu hohe Ulirongaben entstehen, beweist folgende Tatsache: Bei geringen Gaben bis zu 15,0 g Gesamtmenge im Einzelstoß oder bei sonstiger vorsichtiger Anwendung wurden nur wenig leichte oder gar keine Nebenerscheinungen verzeichnet; bei hohen Gaben hingegen war der Hundertsatz sehr beträchtlich. Sommer, Fischer, Schmidt und Döllken bestätigen dies ebenso wie die Erfahrungen unserer Klinik. Welchen Grad die Vergiftungen annehmen können, zeigen die drei gemeldeten Todesfälle von Euler, Mergelsberger und Schubert und die beschriebenen Neuritiden mit Paresen der motorischen Bein- und Armnerven, sowie die Myelitiden. Die Nerven- und Rückenmarkschädigungen zeigen sich bei 2,25% der mit Diseptal behandelten Fälle. Sie dürften der Ausdruck schwerster Vergiftung bei allergisch unempfindlichen Tripperkranken sein, bei denen allerdings zusätzlich ein dispositioneller Faktor angenommen werden muß. Mangel an Vitamin C und B_1 werden von verschiedenen Autoren als letzte Ursache angesehen. Vitamin B_1-Mangel hat als mitauslösende Ursache größte Wahrscheinlichkeit. Die Versuche an gonorrhoefreien Tauben durch Hüllstrung, Krause und Engelhardt-Datz ergaben, daß Uliron, wenn es auch nicht die hohe Giftigkeit des Diseptal B aufweist, doch für Entstehung der Nervenschäden verantwortlich ist. Endotoxine, wie in verschiedenen Berichten ver-

mutet wird, dürften nach diesen Versuchen nicht als Ursache dafür in Frage kommen, zudem sie dann ja auch sich bei der Therapie mit Prontosilabkömmlingen zeigen müßten. Hüllstrung fand neben der Neurotropie der Diseptale auch die Entstehungsweise der Neuritiden. Er stellte fest, was wir bei unseren Versuchen an 2 Fällen bestätigen konnten, daß perorale Ulironeinnahme zur Anacidität führen kann. Aurch den Säuremangel wird die Resorption von Vitamin B_1 vermindert oder unmöglich gemacht, sodaß ein Mangel an diesem wichtigen Stoff eintritt. Wenn Neuritiden erst 9—10 Tage nach Beendigung der Ulironkur auftreten, so erklärt sich das durch die „Latenzzeit", in der ja bis zu 10 Tagen, wie Döllken nachwies, Uliron im Körper gespeichert bleibt. Der Mangel an Vitamin B_1 macht sich natürlich mit der Zeit immer mehr geltend. Daher muß auch der Körper während dieser Zeitdauer möglichst geschont werden; auf keinen Fall dürfen Arme und Beine überbeansprucht werden. Bei der außerklinischen Tripperbehandlung, die ja im allgemeinen an sich mehr Nebenerscheinungen aufzuweisen hat, soll dieses Gebot den Patienten besonders in Erinnerung gebracht werden. Vonkennel sah auf prophylaktische Darreichung von Traubenzucker während der Ulirongabe und der Latenzzeit auch bei hohen Sulfonamidgaben keine Neuritiden. Die Möglichkeit einer Verhinderung von Nervenschäden muß dieser Maßnahme unbedingt zuerkannt werden. Allerdings halte ich dann ein Mittel, das neben der Dextrose die Vitamine B_1 und C in sich vereint, wie es beispielsweise „Symbion" darstellt, für noch geeigneter.

Das Kapitel der Nebenerscheinungen beweist, wie notwendig der im Juni 1938 erlassene Rezeptzwang für Uliron war. Es macht weiterhin eine genaue Ueberwachung während der Ulironkur und gründliches Wissen über die innerliche Chemotherapie zur Aufgabe, wie sie meist nur der Facharzt beherrscht.

Durch die Schädigungen, wie auch schon durch die Wirksamkeit des Ulirons ersehen wir, daß die Dosierung des Mittels eine äußerst wichtige Frage ist. Im Zuge der Versuche wuchs die Erkenntnis, daß über längere Zeit hin fortlaufende Gaben, wie auch zu hohe Tagesdosen schädlich wirken können. Es bildet sich das Stoßverfahren heraus und erwies sich nach Döllkens Darlegung als richtig. Diese Methode bewährte sich in Tagesdosen von 3,0 g, 3—5 Tage lang gegeben, oder 4,0 g täglich, durch 3—4 Tage. Die Gesamtmenge soll 15,0 g bei einem Einzelstoß nicht überschreiten. Auf die körperliche Verfassung des einzelnen Patienten ist dabei entsprechende Rücksicht zu nehmen. Kinder dürfen je nach Alter nur einen Bruchteil dieser Menge einnehmen. Einen zweiten Stoß halte ich in jedem Fall angezeigt, einen dritten und

vierten bei besonders schwierigen Fällen, die nicht sofort auf Uliron ansprechen, für angeraten. Die Latenzzeit soll vor jedem Stoß abgewartet werden. Auf Grund der Erfahrungen, besonders der eigenen Beobachtungen, dürfte folgendes Schema für Ulironbehandlung besonders geeignet sein:

Bei frischen Gonorrhoen bis zum 14. Tag 2 mal täglich Spülbehandlung mit milden Silber- oder Kaliumpermanganatlösungen. Diese lokale Behandlung muß während der ganzen Kur, eventuell auch noch einige Tage nach dem letzten Ulironstoß, weitergegeben werden. Sollte sich die Heilungsbereitschaft durch BSG., Blutbild oder Komplementbindungsreaktion als noch nicht vollentwickelt erweisen, empfiehlt sich eine „Umstimmung" durch Gonokokkenvaccine-Einspritzungen nach Schreus, um die Bildung der Abwehrkräfte anzuregen. (Löhe und andere Autoren bezweifeln deren Wirksamkeit.) Bei entwickelter Heilungsbereitschaft muß zu Beginn der 3. Woche mit dem ersten Stoß nach der vorbeschriebenen Dosierung eingesetzt werden. Auf eine mindestens 8tägige Pause folgt dann der zweite Stoß. Verschwinden die Tripperkeime bereits während des ersten Stoßes, so kann die Kur nach Beendigung des zweiten Stoßes eingestellt werden. Bleiben die Gonokokken-Präparate während der ersten Latenzzeit nicht negativ, so muß nach weiteren 8 Tagen ein dritter Stoß gegeben werden. Wenn die Abwehrkräfte zu sehr geschwächt sind, muß eventuell eine neue Vaccination vor dem dritten Stoß eingelegt werden. Mehr als vier Stöße sollen insgesamt nicht durchgeführt werden. Während der Kur ist bei Komplikationen in den Anhangsdrüsen und -gebilden die sonst übliche chemophysikalische örtliche Behandlung unbedingt geboten. Auf keines der bisher üblichen Unterstützungsmittel, falls solche angezeigt erscheinen, darf bei Behandlung mit Uliron verzichtet werden.

Kontraindikationen für Uliron sind Unterernährung, Entkräftung, Nierenkrankheiten, Tuberkulose, schwere Herzkrankheiten, akute Infektionskrankheiten (gleichzeitige Salvarsanbehandlung) und alle Krankheiten, bei denen die körperliche Widerstandskraft herabgesetzt ist.

Bei der Beurteilung des Präparates soll an erster Stelle der Erfolg sprechen. Darin gerade zeigt sich das Mittel jedem bisherigen Antigonnorrhoikum weit überlegen. Das Uliron hat seine Fähigkeit, bei bestimmten Voraussetzungen in 3—5 Tagen ausschließlich chemotherapeutisch einen Tripper heilen zu können, erwiesen. Obwohl bisweilen bei komplizierten Gonorrhoen das Präparat nur als Adjuvans dienen kann, liegt das nicht in einer Unzulänglichkeit des Heilmittels, vielmehr in dem Wesen des Trippers und den schwierigen anatomischen Verhältnissen des Urogenital-

apparates begründet. Heute bereits hat Uliron die Spitze aller Tripperheilmittel inne. Bei zweckmäßiger, richtiger Anwendung, wozu allenfalls weitere Erfahrungen über seinen Gebrauch nötig sind, kann es dem Salvarsan würdig an die Seite gestellt werden. Darin liegt das nicht hoch genug einzuschätzende Verdienst Domagks, seines Schöpfers. Wenn auch viele Schädigungen durch perorale Darreichung zu verzeichnen sind, so bleibt zu bedenken, daß Salvarsan sich erst im 606. Versuch für die Anwendung bei Menschen tauglich erwies. Die Möglichkeit, Uliron auch während der Menstruation, während der Schwangerschaft und während des Kindbettes anzuwenden, erhöht bedeutend den Wert des Mittels. Zur Beurteilung sei aber auch die Behandlungsdauer, vor allem der Klinikaufenthalt als Maßstab herangezogen.

Bei Spiethoff ergab sich eine durchschnittliche Verkürzung des Klinikaufenthaltes für Gonorrhoiker von 54 Tagen auf 26 bei Männern und auf 35 bei Frauen. Loos meldet nach Chemotherapie mit Uliron als nötigen Krankenhausaufenthalt für Frauen 35 Tage, für Männer 30 Tage, gegenüber 55 Tagen bei früherer Behandlung. Lilienthal setzt den Spitalaufenthalt für beide Geschlechter auf ungefähr 4 Wochen im Mittel fest. Gegen die frühere Dauer des Klinikaufenthaltes, die Tothie auf 83,5 Tage durchschnittlich beziffert, wird durch diese neue Therapie in den geschilderten Fällen eine Ersparnis an $^1/_3$ bis $^1/_2$ der Zeit erreicht. Aehnliche Zeitgewinne haben auch wir an unserer Klinik gesehen.

Domagk hat uns also im Uliron ein Mittel gegeben, das bei richtigem Gebrauch die Tripperkeime größtmöglichst schädigt, ohne am befallenen Organismus bedeutenden Schaden zu setzen. In der Hand des kundigen Arztes wird es dazu bestimmt sein, die Gonorrhoe wirkungsvoller als bisher zu bekämpfen. Damit wird es ebenso wie das Salvarsan im Kampf gegen die Geschlechtskrankheiten als Heilmittel hervorragenden Anteil haben. Uliron steht also als Tripperheilmittel im Dienste der Volksgesundheit.

Zusammenfassung.

Die von Schreus gefundene Wirksamkeit der Sulfonamide auf die Gonokokken wurde von Domagk weiterverfolgt und führte zur Entdeckung der Diseptale. Von diesen schälte sich Uliron als das geeignetste Antigonorrhoikum heraus. Die Versuche der einzelnen Kliniken führten, wie die Auszüge der wesentlichsten Arbeiten ergeben, zu dem Resultat, daß Uliron ein hochwertiges Mittel zur Tripperbekämpfung darstellt. Dies wird auch durch die Erfahrungen an unserer Klinik vollauf bestätigt.

Uliron wirkt rein chemotherapeutisch über den Blutweg. Es greift die Trippererreger direkt an und schädigt ihre Struktur und ihr Wachstum. Die Mitbeteiligung der Abwehrkräfte des befallenen Organismus ist zur endgültigen Beseitigung der Krankheit unbedingt nötig. Daher soll das Präparat erst verabreicht werden, wenn die Heilungsbereitschaft voll ausgebildet ist. Diese Entwicklung kann man durch Einspritzungen von Gonokokkenvaccinen allenfalls beschleunigen. Uliron wird zweckmäßig durch 3—5 Tage in täglichen Dosen von 3—4 g als Stoß gegeben. Die Gesamtmenge von 15,0 g darf nicht überschritten werden. Zwischen den einzelnen Stößen muß 8—10 Tage lang die Ulirongabe ausgesetzt werden. Auf die bisher übliche örtliche Behandlung kann nicht verzichtet werden. Es erscheint angezeigt, bereits vor Erreichung der vollen Heilungsbereitschaft mit schwacher Silber- oder Kaliumpermanganatlösung die Harn- und Geschlechtswege zu spülen. Die Anwendung des Mittels kann zu allergischen und toxischen Schädigungen führen. Die toxischen Nebenerscheinungen treten auf Ueberdosierung hin meist während der „Latenzzeit" auf; ihre schwerste Form sind die Nervenschädigungen. An Taubenversuchen wurde die neurotrope Wirkung des Ulirons nachgewiesen. Auf Kontraindikationen ist zu achten.

Wenn die Chemotherapie unter besonderen Umständen in einzelnen Fällen auch versagte, so ergeben sich doch in $^4/_5$ aller Fälle Heilerfolge. Dieser Hundertsatz kann sicherlich noch erhöht werden. Die Behandlungsdauer wird durch die Anwendung des Präparates wesentlich verkürzt.

Uliron hat sich also bewährt.

Als Abschluß bleibt mir die angenehme Pflicht, Herrn Universitäts-Professor Obermedizinalrat Dr. Friedrich Dietel für die Zuteilung und das Referat dieser Arbeit verbindlichen Dank zu sagen.

Schrifttum:

Berg u. Holzen: J. americ. med. Assoc. 1937, Nr. 110, S. 370.
Bernhardt: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 29, S. 861.
Binder: Zbl. Gynäk. 1938, Nr. 14, S. 765.
Bleier u. Kaplan: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 17.
Bliss, Eleanor, Perrin H. Long: J. americ. med. Assoc. 1937, Bd. 109, Nr. 19, S. 154.
Brill: 4. Tagg. d. Dermat. Vereinig. Hamburg (Sitzung v. 27./28. XI. 37) Dermat. Wschr. 38, Nr. 21, S. 598.
Berl. med. Gesellsch. (Sitzung vom 29. VI. 1938). Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 31, S. 1130.
Bürger: Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 20, S. 709.
Dietel: Dtsch. Med. Wschr. 1937, Nr. 51, S. 1910.
Döllken: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 8, S. 208, u. Nr. 44, S. 1273.
Domagk: Klin. Wschr. 1937, Nr. 41, S. 1412; Dermat. Wschr. 1938. Nr. 27, S. 79.
Engelhardt: Fortschr. Therap. 1938, H. 4, S. 196.
Engelhardt u. Datz: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 45, S. 1301.
Erler u. Schmitz: Arch. Derm. Syph., 1938, Bd. 176.
Euler: Münch. med. Wschr. 1938, Nr. 17, S. 623.
Farrell, Vale Lyman u. Yomann: J. americ. med. Assoc. 1938, Nr. 13, S. 1176.
Felke: Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 37, S. 1393; Münch. med. Wschr. 1937, Nr. 47, S. 1867; Klin. Wschr. 1938, Nr. 1, S. 13.
Fischer: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 8, S. 205.
— —: Fortsch. d. Therapie, 1937, H. 10, S. 553; Zschr. ärztl. Fortbild. 1938, Nr. 12.
Freusberg: Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 22, S. 776.
Fuss u. Volavsek: Wien. kli. Wschr. 1938, Nr. 21, S. 587; Dermat. Wschr. 1938, Nr. 36.
Gennerich, W. u. K.: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 21, S. 541.
Gensler: Dtsch. Milit. Arzt, 1938, Nr. 10, S. 453.
Gertler: Klin. Wschr. 1938, Nr. 40.
Glingar: Med. Klin. 1938, Nr. 7, S. 241.
Gottron: Zbl. d. Hautkl. 1938, H. 6/7, S. 416.
Gottschalk: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 43.
Grütz: Münch. med. Wschr. 1937, Nr. 31, S. 122.
Hämel: Münch. med. Wschr. 1938, Nr. 27, S. 1051.
Harrison: Brit. med. Jl. 1938, Nr. 4044.
Hofmann: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 4, S. 101.
Hopf: Med. Klin. 1937, Nr. 50, S. 1688.
Hruszek: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 2, S. 53.

Hüllstrung u. Krause: Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 4, S. 114.
Jacob: Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 22, S. 768.
Jäger: Dtsch. med. Wschr. 1936, Nr. 45, S. 1831.
Koch: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 4, S. 103.
Kopf: Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 2, S. 72.
Kveim: 4. Tagg. d. Dermat. Vereinig. Groß-Hamburg (Sitzung vom 27./28. XI. 37). Dermat. Wschr. 1938, Nr. 21, S. 595.
Lemke: Münch. med. Wschr. 1938, Nr. 12, S. 452.
Levaditi, Girard u. Vaisman: Bull. de la Soc. Francaise de Dermatol. 1937, Nr. 8, S. 1887; Presse Med. 1937 Nr. 99, S. 1781.
Levaditi: Paris med. 1938, Nr. 10, S. 189.
Lilienthal: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 28, S. 833, u. Nr. 48.
Löhe, Schölzke u. Zürn: Med. Klin. 1938, Nr. 1.
Löhe u. Wawersig: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 37, S. 1081.
Loos: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 41, S. 1193.
Marquardt: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 36, S. 1064.
Mergelsberg: Dtsch. Militärarzt, 1938, H. 5, S. 206.
Mergelsberg u. Grümer: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 28, S. 840.
Morschhäuser: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 15, S. 422.
Neumann: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 10.
Nützel: Dissertation, Juni 1938, Erlangen.
Putkonen: Acta dermato-vener., 1938, Vol. XIX, Fasc. 2, S. 161.
Rotter: Wien. klin. Wschr. 1937, Nr. 51, S. 1744.
Samu: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 4, S. 105.
Scherber u. Domes: Wien, med. Wschr. 1937, Nr. 49, 50, 51.
Schmidt: Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 51; Dermat. Wschr. 1938, Nr. 2, S. 55.
Schreus: Düsseldorf. Dermat. Vereinig. (Sitzung vom 15. XI. 1937). Aerztebl. Rheinland, 1937, H. 24; Dermat. Zschr. 1937, H. 6, S. 253.
Schubert: Dermat. Wschr. 1937, Nr. 49, S. 1549; Dermat. Wschr. 1938, Nr. 27, S. 807.
Schultze: Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 29.
Schwartz, Curtis u. S. Koletzky: Ref. Zbl. d. Hautkl. 1938, H. 5/6, S. 353.
Sipos: Dermat. Wschr. 1938, S. 877.
Slobozianu: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 37, S. 1089.
Sommer: Zbl. Gynäk. 1938, Nr. 41, S. 2246.
Spiethoff: Oeffentl. Gesundheitsdienst 1938, H. 7, S. 162; Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 31, S. 1097; Dermat. Wschr. 1938, Nr. 43.
Stein: Gesellsch. d. Aerzte in Wien (Sitzung vom 11. III. 1938). Wien. klin. Wschr. 1938, Nr. 11, S. 347.
Stümpke: Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 9, S. 292; Nr. 22, S. 785.
Tant: Brux. med. 1937, Nr. 49, S. 1716.
Tietze: Münch. med. Wschr. 1938, Nr. 9, S. 332.
Tothie: Acta dermato-vener. 1938, Vol. 19, S. 38.
Vonkennel: 4. Tagg. d. Dermat. Vergg. Groß-Hamburg (Sitzung vom 27./28. XI. 1937). Dermat. Wschr. 1938, Nr. 21, S. 597. Berl. med. Gesellsch. (Sitzung vom 29. VI. 1938). Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 31, S. 1130.
Wagner u. Pohlner: Dermat. Wschr. 1938, Nr. 27, S. 812.
Weber: Klin. Wschr. 1938, Nr. 26, S. 913.

Lebenslauf.

Am 9. Dezember 1907 wurde ich als Sohn des Lokomotivführers Martin Kraus und seiner Ehefrau Johanna, geb. Wittmann, zu Nürnberg geboren. Nach 6 Jahren Volksschule besuchte ich das Human. Gymnasium. Nach bestandener Reifeprüfung studierte ich Medizin an den Universitäten München und Erlangen. Die ärztliche Vorprüfung und die ärztliche Prüfung legte ich in Erlangen ab. Am 9. April 1935 bekam ich die Zulassung zum praktischen Jahr; 1 Jahr später die Bestallung als Arzt.